

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 9/70	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/02123 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. Februar 1994 (03.02.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCN DE93/00638 (22) Internationales Anmeldedatum: 17. Juli 1993 (17.07.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 24 325.4 23. Juli 1992 (23.07.92) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Straße 10, D-40789 Monheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : MERKLE, Hans, Peter [DE/CH]; Offenburgstraße 22, CH-8049 Zürich (CH). NAGELS, Klaus [DE/DE]; Baumschulallee 35, D-53115 Bonn (DE). SCHACHT, Dietrich [DE/DE]; Brahmsstraße 2, D-50935 Köln (DE). WOLFF, Hans-Michael [DE/DE]; Richard-Wagner-Straße 2, D-40789 Monheim (DE).		(74) Gemeinsamer Vertreter: SCHACHT, Dietrich; Schwarz Pharma AG, Alfred-Nobel-Straße 10, D-40789 Monheim (DE). (81) Bestimmungsstaaten: CA, FI, JP, KR, NO, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: PATCH FOR LOW-MELTING AND/OR VOLATILE ACTIVE SUBSTANCES		
(54) Bezeichnung: WIRKSTOFFPFLASTER FÜR NIEDRIGSCHMELZENDE UND/ODER FLÜCHTIGE WIRKSTOFFE		
(57) Abstract		
<p>The invention concerns a patch for the controlled release of readily volatile active substances to the skin, the patch comprising a back layer and, bonded to it, a water-insoluble adhesive film consisting of a pressure-sensitive fusion adhesive, plus a detachable film covering the adhesive film. The patch is characterized in that the pressure-sensitive fusion adhesive contains a tri-ple-block copolymer of polystyrene block copoly(ethylene/butylene) block polystyrene (SEBS) at a concentration of 10 to 80 % by wt., preferably 20 to 40 % by wt., and an active substance which, at the temperature at which the adhesive bonds, is a readily volatile liquid and which is present at a concentration of 2.5 to 25 % by wt.</p>		
(57) Zusammenfassung		
<p>Die Erfindung betrifft ein Wirkstoffpflaster für die kontrollierte Abgabe von leicht flüchtigen Wirkstoffen an die Haut, welches aus einer Rückschicht und einem damit verbundenen wasserunlöslichen Klebefilm aus einem Haftschnmelzkleber besteht und einer den Klebefilm abdeckenden, wieder ablösbaren Schicht, dadurch gekennzeichnet, dass der Haftschnmelzkleber ein Dreiblock-copolymer aus Poly-Styrol-Blockcopoly (Ethylen-Butylen)-Block-Poly-Styrol (SEBS) in einer Konzentration von 10 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 40 Gew.-%, und einen bei der Verarbeitungstemperatur des Haftschnmelzklebers flüssigen, leicht flüchtigen Wirkstoff in einer Konzentration von 2,5 bis 25 Gew.-% enthält.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakische Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TC	Togo
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Wirkstoffpflaster für niedrigschmelzende und/oder
flüchtige Wirkstoffe

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Wirkstoffpflaster zur kontrollierten topischen oder transdermalen Abgabe von
5 flüchtigen Wirkstoffen, bestehend aus einer Rückschicht bzw. Trägerschicht und einer damit verbundenen Reservoirschicht aus einem SEBS-Dreiblockcopolymeren, die zugleich als Haft- und Steuerschicht für die Wirkstoffabgabe dient, und Verfahren zur Herstellung dieses Wirkstoffpflasters. Das Hautpflaster ist mit
10 einer Schutzfolie abgedeckt, die vor Gebrauch des Pflasters, d.h. vor Anbringen desselben auf die Haut, durch Abziehen von der Reservoirschicht entfernt wird.

Wirkstoffpflaster, die eine kontrollierte Abgabe des oder der wirksamen Bestandteile an die Haut ermöglichen, sind aus der
15 Literatur bereits bekannt. Ausführungsformen solcher Pflaster, bei denen der Wirkstoff in einer dünnen Haftkleberschicht gelöst oder homogen dispergiert ist und diffusionskontrolliert freigesetzt wird, stellen konzeptionell einfache, für die
20 serienmäßige Produktion prinzipiell geeignete transdermale oder topische Systeme dar.

In der Praxis ist die Entwicklung und/oder Herstellung solcher Wirkstoffpflaster jedoch häufig mit den im Folgenden auswahlweise genannten Nachteilen verbunden und gestaltet sich dadurch
25 entsprechend aufwendig:

- Die Klebeeigenschaften der Reservoirschicht können bei hoher Wirkstoffbeladung nicht optimal eingestellt werden, so daß
30 das Pflaster mit einer zusätzlichen Haftschicht ausgestattet werden muß, um einerseits während der Anwendung eine gute Adhäsion auf der Hautoberfläche zu erzielen und andererseits ein vollständiges, schmerzfreies Abziehen des Pflasters von der Haut nach Gebrauch zu ermöglichen.

- Das Reservoir muß mehrschichtig aufgebaut werden, um ausreichende Mengen an Wirkstoff in das Pflaster einarbeiten zu können und/oder sind zusätzliche, räumlich und funktionell von der Haftschiicht getrennte Depots einzurichten.
- 5 - Um eine kontrollierte, kontinuierliche Wirkstofffreisetzung über längere Applikationszeiträume aufrechtzuerhalten und/oder bei der Wirkstoffabgaberate pro Zeiteinheit Hautirritationen und/oder systemische Nebenwirkungen zumindest zu
10 begrenzen, ist eine zusätzliche Steuerschicht erforderlich.
- Die haftklebende Reservoirschicht wird aus der Lösung hergestellt, so daß das Problem des Absaugens von Lösemittelresten und ggf. auch der damit erfolgenden Abdampfung von
15 flüchtigen Wirkstoffen auftritt. Die Verwendung von Lösemitteln bei der Herstellung von wirkstoffbeladenen Haftkleberschichten ist aus mehreren Gründen nachteilig. Die Herstellung der Lösungen erfordert mindestens einen technisch aufwendigen Verfahrensschritt. Für medizinische Zwecke müssen
20 hochreine und damit teure Lösemittel für die Auflösung der Kleber bzw. deren Ausgangsmaterialien eingesetzt werden, um eine entsprechende Rückstandsfreiheit im haftklebenden Reservoir sicherzustellen. Ein weiteres Problem besteht darin, Lösemittelfreiheit im Pflaster zu erreichen. Hierfür
25 sind technisch aufwendige Trocknungsstrecken und Absauganlagen erforderlich. Zusätzlich müssen Wiedergewinnung und Abscheidung der Lösemittel technisch gewährleistet sein, um Umweltbelastung zu vermeiden; daneben stellt die Brennbarkeit der Lösemittel ein zusätzliches Risiko dar. Die meisten
30 organischen Lösemittel sind ferner schädlich für den menschlichen Organismus, so daß aufwendige Schutzmaßnahmen für die im Betrieb tätigen Personen getroffen werden müssen.

Aus EP 0144486 sind Hautpflaster, u.a. auch für die transdermale Applikation von Bupranolol, bekannt, die den Wirkstoff in einem mehrschichtig aufgebauten Reservoir enthalten, wobei als Steuerungselement für die Wirkstoffabgabe zusätzlich ein mehrstufiges Wirkstoffkonzentrationsgefälle von der äußeren, d.h. von der der Trägerfolie zugekehrten Reservoirschicht zur Haut hin vorgesehen ist.

US 4,668,232 beschreibt ebenfalls u.a. Wirkstoffpflaster mit β -Blockern, bei denen ein haftklebendes, bupranolol- oder propranololhaltiges Reservoir in zwei Teilschritten aufgebaut wird, wobei in diesem Fall dem Reservoir zur Verbesserung resp. Steuerung seiner Wirkstofffreisetzungseigenschaften in Wasser quellfähige Polymere zugesetzt werden.

Aus EP 0186071 sind transdermale Abgabesysteme mit dem β -Blocker Timolol bekannt, die aus Gründen der lokalen Verträglichkeit die Wirkstofffreisetzung aus dem Reservoir auf max. 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ mittels diskreter Steuerschichten begrenzen.

Die mit dem Einsatz von Lösemitteln in der Wirkstoffpflasterentwicklung und -herstellung verbundenen Nachteile sind durch Fertigung selbstklebender Wirkstoffreservoirs aus der Schmelze zu umgehen. So sind z.B. aus der US 4,485,077 mit Indomethacin beladene Haftschnmelzkleber bekannt und in der JP 63203616 sind Haftschnmelzkleber für Pflaster und dergleichen, insbesondere für Etofenamat, beschrieben. Gemäß DE-P 37 43 947 eignen sich die beiden vorgeschlagenen Anwendungsformen für Haftschnmelzkleber mit hohen Verarbeitungstemperaturen, jedoch nicht für niedrighschnmelzende und/oder flüchtige Wirkstoffe, wie beispielsweise das empfindliche Nikotin mit sehr niedrigem Siedepunkt und hohen Verdampfungsraten. Die DE-P 37 43 947 beschreibt entsprechend ein Verfahren, bei dem das Nikotin-Reservoir unter Verwendung eines Haftschnmelzklebers mit einer Verar-

5 beitungstemperatur von 40 - 80°C hergestellt wird. Es werden
verschiedene Nikotin-Pflaster mit und ohne ein räumlich und
funktionell von der Haftschrift getrenntes Nikotin-Depot be-
schrieben. Beispiele, aus denen die Wirkstoffbeladung des
Haftschmelzklebers bei einschichtigen Systemen entnommen
werden kann, oder Angaben zur Beladungskapazität solcher
Kleberformulierungen, sind in der genannten Anmeldung nicht
10 enthalten. Vielmehr ist beschrieben, daß die dort genannten
Vorrichtungen auch ein oder mehrere Nikotin-Depots, in
dem/denen Nikotin mit einer gegenüber der nikotinaufweisenden
Haftschmelzklebstoffschicht erhöhten Konzentration(en) vor-
liegt, besitzen, wodurch höhere Dosen des Nikotins verarbeitet
15 werden können und damit die Vorrichtung länger im Einsatz
bleiben kann, bevor sie ausgewechselt werden muß. Der Einbau
von zusätzlichen Depots in ein Pflaster bedingt einen zusätz-
lichen technischen Aufwand und infolgedessen verteuern sich
somit Entwicklung und Herstellung.

20 EP 0 521 761 offenbart einen speziell die Wundheilung fördern-
den Verband, der aus einer Kunststoffmatrix besteht, die von
einer Mischung aus Blockcopolymeren des Typs S-EB-S mit Weich-
machern gebildet wird.

25 Der erfinderische Gedanke ist, einen derartigen Matrixwundver-
band zur Verfügung zu stellen, der die Wunde gegenüber der äu-
ßeren Umgebung schützt und die Wundausschwitzungen zurückhält,
dabei jedoch in der Lage ist, ein feuchtes Milieu zu gewährlei-
sten. Dieses soll derart sein, daß es vorteilhaft für das
30 Wachstum und die zelluläre Vervielfältigung ist und eben nicht
an der Wunde anhaftet mit der Folge, daß eine Verletzung des
Hauttraumas beim Entfernen des Verbandes vermieden wird und
gleichwohl unter guten Bedingungen die Deckgewebbildung be-
35 günstigt wird.

Wenngleich hier Blockcopolymere des Typs S-EB-S erwähnt werden,
werden sie immer in Mischung mit Weichmachern genannt und diese
5 ausschließlich als Adhäsivmaterial verwendet.

Schließlich wird andeutungsweise erwähnt, daß die beanspruchte
Masse auch in therapeutisch wirksamer Menge pharmazeutisch
wirksame Stoffe enthalten könnte. Die Wirkstoffbeladung des
10 Klebers, Angaben, welche Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen ver-
wendbar sind oder Daten zur Beladungskapazität derartiger Kle-
berformulierungen fehlen jedoch.

EP 0 356 382 beschreibt ein mehrschichtiges Pflaster, dessen
15 Wirkstoff-abgabefähige Reservoirschicht aus einer Mischung von
Styrol-Blockmischpolymerisaten mit Alkan- oder Alkadienhomopo-
lymeren besteht. Zusätzlich muß diese Reservoirschicht jedoch
mindestens ein die Hautpermeabilität von Wirkstoffen förderndes
Mittel enthalten. Gegebenenfalls müssen weitere Steuerungsmi-
20 tel, wie eine Membran vorhanden sein.

Aus den vorgenannten Gründen ist ein solcher Pflasteraufbau
nicht nur technisch schwierig umzusetzen, sondern wegen den
notwendigerweise enthaltenden Hautpenetrationsförderern uner-
25 wünscht.

Die europäische Offenlegungsschrift EP 0 249 979 offenbart
schließlich einen Hot-melt-Kleber der Typen A-B-A (Dreiblock-
copolymer) oder A-B-A-B-A-B (Multiblockcopolymere), die zur
30 Verwendung von Absorptionsvorrichtungen geeignet sind, die an
Gewebe befestigt werden sollen. Beispielhaft werden als derar-
tige Vorrichtungen Sanitätsbinden oder Windeln genannt. Für
diesen Verwendungszweck sind die oben erwähnten Coblockpolymere
weitere notwendigerweise mit einer Vielzahl von Zusatzstoffen
35 versetzt.

Ein Hinweis, daß diese Klebertypen pharmazeutische Wirkstoffe
5 enthalten, ist diesem Dokument nicht zu entnehmen. Eine Erwäh-
nung, daß die Klebertypen für pharmazeutische Wirkstoffe als
Haft- und Steuerschicht dienen könnten, fehlt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, die vorge-
10 nannten Nachteile der gattungsgemäßen Hauptpflaster zur
topischen und/oder transdermalen Applikation von niedrigschmel-
zenden und/oder flüchtigen Wirkstoffen, insbesondere von
Nikotin und von β -Rezeptorenblockern wie z.B. Bupranolol, zu
vermeiden. Überraschenderweise wurde gefunden, daß ein
15 Wirkstoffpflaster zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an
die Haut, das aus einer Rückschicht, einem damit verbundenen
Klebefilm aus einem Haftschnelzkleber und einer den Klebefilm
abdeckenden wieder ablösbaren Schicht besteht, das den Haft-
schnelzkleber, ein Dreiblockcopolymer aus Poly-styrol-block-
20 copoly(ethylen-butylen)-block-poly-styrol (SEBS) in einer
Konzentration von 10 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 40 Gew.-%,
und einen bei der Verarbeitungstemperatur des Haftschnelz-
klebers flüssigen Wirkstoff in einer Konzentration von 2,5 bis
25 Gew.-% enthält, sowie ggf. Klebrigmacher, die Beladungs-
25 kapazität der Reservoirschicht erhöht, ohne zusätzliche Depots
und Steuerelemente und/oder Steuerschichten sowie kein
Lösemittel beinhaltet. Bevorzugt beträgt der Styrolgehalt des
SEBS-Dreiblockcopolymeren 10 bis 50 Gew.-% und besonders
bevorzugt 10 bis 30 Gew.-%.

In dem Klebefilm der erfindungsgemäßen Wirkstoffpflaster sind ferner bevorzugt zwischen 20 und 90 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 40 bis 70 Gew.-%, Klebrigmacher (Tackifier) sowie
5 gegebenenfalls 0,1 bis zu 1 % Alterungsschutzmittel enthalten. Bevorzugte Tackifier sind aliphatische und/oder aromatische Kohlenwasserstoffharze, die mit den Endblöcken und/oder Mittelblock des SEBS-Polymeren kompatibel sind. Ferner wird
10 bzw. werden bevorzugt Hydroabiethylalkohol und/oder dessen Derivate als Tackifier eingesetzt.

Als Alterungsschutzmittel können Antioxidantien wie Tocopherol, substituierte Phenole, Hydrochinone, Brenzkatechine und
15 aromatische Amine verwendet werden.

Das erfindungsgemäße Wirkstoffpflaster kann hergestellt werden, in dem die Bestandteile des Haftschnmelzklebers vor Zugabe des Wirkstoffes unter Erwärmung auf 100 bis 200°C, bevorzugt 110 bis 170°C, in einer Inertgasatmosphäre bis zum
20 Erhalt einer homogenen Schmelze gemischt werden und der Wirkstoff anschließend unter Inertgas in der Schmelze des Haftklebers bei einer Verarbeitungstemperatur von 100 bis 200°C, bevorzugt 110 bis 130°C, aufgelöst wird. Bevorzugt wird die homogene, wirkstoffhaltige Haftschnmelzklebermasse auf die
25 wieder ablösbare Schutzschicht oder eine antiadhäsive Grundlage durch Extrusion, Gießen, Walzenauftrag, Rakelauftrag, Aufsprühen oder ein Druckverfahren aufgebracht und mit der Rückschicht abgedeckt. Eine andere Vorgehensweise besteht darin, die homogene, wirkstoffhaltige Haftschnmelzklebermasse
30 auf die Rückschicht durch Extrusion, Gießen, Walzenauftrag, Rakelauftrag, Aufsprühen oder ein Druckverfahren aufzubringen und mit der wieder ablösbaren Schutzschicht abzudecken. Bevorzugt erfolgt die Vereinzelung der Wirkstoffpflaster durch Schneiden und/oder Formatstanzen.

Lösemittel beinhaltet. Bevorzugt beträgt der Styrolgehalt des SEBS-Dreiblockcopolymeren 10 bis 50 Gew.-% und besonders bevorzugt 10 bis 30 Gew.-%.

- 5 In dem Klebefilm der erfindungsgemäßen Wirkstoffpflaster sind ferner bevorzugt zwischen 20 und 90 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 40 bis 70 Gew.-%, Klebrigmacher (Tackifier) sowie gegebenenfalls 0,1 bis zu 1 % Alterungsschutzmittel enthalten. Bevorzugte Tackifier sind aliphatische und/oder aromatische
- 10 Kohlenwasserstoffharze, die mit den Endblöcken und/oder Mittelblock des SEBS-Polymeren kompatibel sind. Ferner wird bzw. werden bevorzugt Hydroabiethylalkohol und/oder dessen Derivate als Tackifier eingesetzt.
- 15 Als Alterungsschutzmittel können Antioxidantien wie Tocopherol, substituierte Phenole, Hydrochinone, Brenzkatechine und aromatische Amine verwendet werden.
- 20 Das erfindungsgemäße Wirkstoffpflaster kann hergestellt werden, in dem die Bestandteile des Haftschnmelzklebers vor Zugabe des Wirkstoffes unter Erwärmung auf 100 bis 200°C, bevorzugt 110 bis 170°C, in einer Inertgasatmosphäre bis zum Erhalt einer homogenen Schmelze gemischt werden und der Wirkstoff anschließend unter Inertgas in der Schmelze des
- 25 Haftklebers bei einer Verarbeitungstemperatur von 100 bis 200°C, bevorzugt 110 bis 130°C, aufgelöst wird. Bevorzugt wird die homogene, wirkstoffhaltige Haftschnmelzklebermasse auf die wieder ablösbare Schutzschicht oder eine antiadhäsive Grundlage durch Extrusion, Gießen, Walzenauftrag, Rakelauftrag,
- 30 Aufsprühen oder ein Druckverfahren aufgebracht und mit der Rückschicht abgedeckt. Eine andere Vorgehensweise besteht darin, die homogene, wirkstoffhaltige Haftschnmelzklebermasse auf die Rückschicht durch Extrusion, Gießen, Walzenauftrag, Rakelauftrag, Aufsprühen oder ein Druckverfahren aufzubringen
- 35 und mit der wieder ablösbaren Schutzschicht abzudecken. Bevorzugt erfolgt die Vereinzelung der Wirkstoffpflaster durch Schneiden und/oder Formatstanzen.

Weiterhin hat sich überraschend gezeigt, daß SEBS-Dreiblockcopolymere mit niedrigschmelzenden und/oder flüchtigen Wirkstoffen, wie z.B. Nikotin und Bupranolol, Reservoirschichten bilden, die

1. aus der Schmelze bei Verarbeitungstemperaturen oberhalb 100°C ohne Zersetzung des Wirkstoffes und/oder des Polymeren hergestellt werden können,
2. ohne Verlust ihrer Kohäsivität und Klebkraft große Menge an Wirkstoff aufnehmen können, so daß sich der Einbau zusätzlicher Depots und/oder wirkstoffbindender, in der Haftklebermasse unlöslicher Substanzen erübrigt, und
3. bei denen die Wirkstofffreisetzung ohne zusätzliche Steuerschichten durch den Styrolgehalt des SEBS-Dreiblockcopolymeren und/oder durch Einsatz von Tackifiern, die mit den Endblöcken und/oder dem Mittelblock des SEBS-Blockcopolymeren kompatibel sind, auf die erforderliche Rate eingestellt werden kann.

20

Überraschenderweise werden ferner bei Gewinnung des erfindungsgemäßen, SEBS-basierten Wirkstoffreservoirs aus der Schmelze höhere Freisetzungsraten des Pflasters erzielt als bei Herstellung aus der Lösung, wodurch der Wirkstoffanteil im Reservoir gesenkt werden kann, ohne daß die Freigabekapazität des Pflasters gegenüber entsprechend aufgebauten und zusammengesetzten lösungsmittelbasierten Systemen erniedrigt wird. Technischer Aufwand und infolge davon können die Kosten des Pflasters so durch die Einsparung von Lösemitteln, zusätzlicher Reservoir- und Steuerschichten sowie Wirkstoff niedrig gehalten werden.

30

Die Erfindung wird anhand folgender Beispiele erläutert:

Beispiele 1a bis 1f

Herstellung nach dem Hot melt-Verfahren

5

Kraton G 1657 (SEBS-Dreiblockcopolymer), Regalrez 1094 (aliphatisches Kohlenwasserstoffharz), Abitol (Hydroabietylalkohol) und Irganox 1010 (Antioxidans) werden in einem Laborkneteter bei 110 -150°C in der angegebenen Menge (s. Tab.1) unter Argon aufgeschmolzen und bis zur Homogenität gemischt (Dauer ca 60 Minuten). In der klaren Schmelze werden 23,9 g Bupranolol unter Argon bei 140°C gelöst (Dauer ca 20 Minuten). Die so erhaltene bupranololhaltige Haftschnmelzklebmasse wird in einer kühlbaren, antiadhäsiv beschichteten Form zu einem ca 250 µm dicken Film ausgegossen, innerhalb von 5 Minuten auf 12 - 14°C abgekühlt und mit einer 70 µm dicken Polyesterfolie (Rückschicht) abgedeckt. Die offene Klebefläche des so erhaltenen, aus Klebefilm und Rückschicht bestehenden Laminats wird auf eine beidseitig mit Silikon beschichtete 100 µm dicke Polyesterfolie (= wieder ablösbare Schutzschicht) kaschiert.

Danach werden Einzelpflaster mit einer Fläche von 8 cm² ausgestanzt.

25 Vergleichsbeispiele 1a' bis 1f'

Herstellung nach dem Lösungsmittelverfahren

Die in Tabelle 1 aufgeführten Komponenten inkl. Bupranolol werden in einen Jodzahlkolben eingewogen und unter Schütteln in einer Mischung aus 50 ml Petroleumbenzin und 15 ml Toluol gelöst. Die lösungsmittelhaltige Masse wird mit einem Streichraker auf eine 100 µm dicke Polyesterfolie ausgestrichen und 3 Tage bei 25°C im Umlufttrockenschrank getrocknet, so daß ein Klebefilm von ca 174 g/m² resultiert. Die offene

Klebefläche des so erhaltenen aus Klebefilm und Rückschicht bestehenden Laminats wird auf eine beidseitig mit Silikon beschichtete 100 µm dicke Polyesterfolie (= wieder ablösbare Schutzschicht) kaschiert.

5

Danach werden Einzelpflaster mit einer Fläche von 8 cm² ausgestanzt.

10 Tabelle 1: Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Hot melt - Pflaster und Vergleichsbeispiele

Beispiel (Vergleichs- beispiel)	Mengenangaben in g * 10 ⁻¹ bzw. in g für Vergleichsbeispiele					
	Kraton GX # 1657	Regalrez # 1094	Abitol	Irganox # 1010	Bupranolol	Gesamt
1a (1a')	8,57	7,50	5,36	0,10	2,39	23,93
1b (1b')	6,97	9,11	5,36	0,10	2,39	23,93
1c (1c')	5,36	10,72	5,36	0,10	2,39	23,93
1d (1d')	5,36	9,11	6,97	0,10	2,39	23,93
1e (1e')	5,36	7,50	8,57	0,10	2,39	23,93
1f (1f')	6,97	7,50	6,97	0,10	2,39	23,93

20

Wirkstofffreisetzung

25 Zur Messung der Wirkstofffreisetzung werden 8 cm² große Pflasterabschnitte verwendet.

30 Die Prüfung wird nach der Paddle-Over-Disk-Methode gemäß USP XXII in 600 ml Phosphatpuffer pH 5.5 als Freisetzungsmedium durchgeführt, Probenentnahmen erfolgen alle 15 Minuten. Der Bupranololgehalt in den Probelösungen wird flüssigkeitschromatographisch bestimmt.

35 Die Ergebnisse der Wirkstofffreisetzung nach 2, 4, 6, 8, 12 und 24 Std. sind für die Beispiele 1a bis 1f in Tabelle 2a sowie für die entsprechenden Vergleichsbeispiele in Tabelle 2b zusammengefaßt.

Tabelle 2a: Wirkstofffreisetzung (Hot melt - Pflaster)

Beispiel	Mittlere Freisetzung in mg/8 cm ² nach					
	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
# 1a	1,62	2,28	2,79	3,22	3,92	5,53
# 1b	1,20	1,67	2,02	2,31	2,80	3,91
# 1c	0,67	0,92	1,08	1,22	1,47	1,99
# 1d	0,87	1,18	1,41	1,60	1,92	2,65
# 1e	1,07	1,52	1,84	2,10	2,54	3,49
# 1f	1,29	1,79	2,18	2,50	3,02	4,17

Tabelle 2b: Wirkstofffreisetzung (Vergleichsbeispiele)

Vergleichsbeispiel	Mittlere Freisetzung in mg/8 cm ² nach					
	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
# 1a'	1,43	1,99	2,44	2,81	3,41	4,78
# 1b'	0,82	1,23	1,56	1,84	2,31	3,35
# 1c'	0,35	0,44	0,51	0,56	0,67	1,01
# 1d'	0,76	1,04	1,24	1,41	1,69	2,26
# 1e'	0,72	1,03	1,28	1,50	1,88	2,80
# 1f'	1,10	1,58	1,93	2,22	2,72	3,95

Wie der Vergleich der Meßreihen in Tabelle 2a und 2b zeigt, liegen die Freisetzungsraten der Hot melt - Pflaster bei gleicher Zusammensetzung und Wirkstoffkonzentration der Haftklebmasse trotz völliger Lösemittelfreiheit über- raschenderweise zu allen Meßzeitpunkten, z.T. deutlich, über denjenigen der lösungsmittelbasierten Systeme.

Beispiele 2a bis 2f

Herstellung nach dem Hot melt - Verfahren

Kraton G 1657 (SEBS-Dreiblockcopolymer), Regalrez 1094
 5 (aliphatisches Kohlenwasserstoffharz), Kristalex F 85 (aroma-
 tisches Kohlenwasserstoffharz), Abitol (Tackifier) und Irganox
 1010 (Antioxidans) werden in einem Laborkneteter bei 110 - 150°C
 in der angegebenen Menge (s. Tab.3) unter Argon aufgeschmolzen
 und bis zur Homogenität gemischt (Dauer ca 60 Minuten). In der
 10 klaren Schmelze wird das Bupranolol in der angegebenen Menge
 unter Argon bei 140°C gelöst (Dauer ca 20 Minuten). Die so
 erhaltene bupranololhaltige Haftschnelzklebmasse wird in einer
 beheizten, wasserkühlbaren, antiadhäsiv beschichteten Form zu
 einem ca 250 µm dicken Film ausgegossen, innerhalb von 5
 15 Minuten auf 12 - 14°C abgekühlt und mit einer 70 µm dicken
 Polyesterfolie (Rückschicht) abgedeckt. Die offene Klebefläche
 des so erhaltenen aus Klebefilm und Rückschicht bestehenden
 Laminats wird auf eine beidseitig mit Silikon beschichtete
 100 µm dicke Polyesterfolie (= wieder ablösbare Schutzschicht)
 20 kaschiert.

Danach werden Einzelpflaster mit einer Fläche von 8 cm² ausge-
 stanzt.

25 **Tabelle 3 : Zusammensetzung Beispiel 2, Endblockharz-
 modifizierte Rezepturen (Hot melt - Pflaster)**
 Mengenangaben in g

Bei- spiel	GX	Kraton	Regalrez	Kristalex	Abitol	Irganox	Bupranolol	Gesamt
		#1657	#1094	#F85		#1010		
2a		60,00	75,00	15,00	41,00	0,88	21,32	213,20
2b		48,75	86,25	15,00	41,00	0,88	21,32	213,20
2c		37,50	97,50	15,00	41,00	0,88	21,32	213,20
2d		37,50	86,25	26,25	41,00	0,88	21,32	213,20
2e		37,50	75,00	37,50	41,00	0,88	21,32	213,20
35 2f		48,75	75,00	26,25	41,00	0,88	21,32	213,20

Wirkstofffreisetzung

5 Zur Messung der Wirkstofffreisetzung werden 8 cm² große
Pflasterabschnitte verwendet. Die Prüfung wird nach der Paddle-
Over-Disk-Methode wie für Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.
Die Ergebnisse der Wirkstofffreisetzung nach 2, 4, 6, 8, 12 und
24 Std. sind für die Beispiele 2a bis 2f in Tabelle 4
zusammengefaßt.

10

Tabelle 4 : Wirkstofffreisetzung Beispiel 2, Endblockharz-
modifizierte Rezepturen (Hot melt - Pflaster).

15

mg/8 cm²

Beispiel	2h	4h	6h	8h	12h	24h
#2a	1,06	1,47	1,79	2,06	2,51	3,55
#2b	0,74	1,04	1,26	1,45	1,77	2,46
20 #2c	0,44	0,61	0,74	0,84	1,01	1,37
#2d	0,50	0,70	0,85	0,98	1,19	1,67
#2e	0,60	0,84	1,02	1,18	1,43	2,01
#2f	0,80	1,14	1,39	1,60	1,96	2,77

25

Wie die in Tabelle 4 dargestellten Ergebnisse zeigen, läßt sich
die freigegebene Wirkstoffmenge mit Hilfe von aromatischen
Kohlenwasserstoffharzen retardieren. Die Veränderung der
Anteile von SEBS Polymer, aliphatischen und aromatischen
30 Kohlenwasserstoffharzen ist in der Art möglich, dass ein
erforderliches Freigabemuster eingehalten werden kann, ohne
zusätzliche Steuermembranen einbauen zu müssen.

35 Gleichzeitig lassen sich so erforderliche Rezeptureinstellungen
mit Blick auf Klebeleistung, Wasserdampfdurchlässigkeit und
hautverträglichem Freigabeverhaltens erreichen, ohne die
Wirkstoffbeladung verändern zu müssen.

Beispiele 3a bis 3e und 4a bis 4e
Herstellung nach dem Hotmeltverfahren

- 5 Kraton G 1657 (SEBS-Dreiblockcopolymer) oder Cariflex TR 1107 (SIS-Dreiblockcopolymer), Regalrez 1094 (aliphatisches Kohlenwasserstoffharz), Abitol (Tackifier) und Irganox 1010 (Antioxidans) werden in einem Laborkneteter bei 110-150°C in
10 der angegebenen Menge (s. Tab. 5) unter Argon aufgeschmolzen und bis zur Homogenität gemischt (Dauer ca 60 Minuten). Die Klebmasse wird ausgegossen und auf 4°C abgekühlt.
- 15 Ein Teil der hergestellten Klebmasse wird im Laborkneteter bei 110-150°C aufgeschmolzen (Dauer ca 10 min). Die Klebmasse wird mit Abitol verdünnt, so dass die in Tabelle 6 angegebene Zusammensetzung quantitativ erreicht wird. Der klaren Schmelze werden die in Tabelle 6 und 7 angegebenen Bupranolol-Mengen zugesetzt und unter Argon bei 140 °C gelöst. (Dauer ca 20 Min).
- 20 Die so erhaltene bupranololfreie oder bupranololhaltige Haftschnelzklebmasse wird in einer beheizten, wasserkühlbaren, antiadhäsiv beschichteten Form zu einem ca 250 µm dicken Film ausgegossen, innerhalb von 5 Min. auf 12-14°C abgekühlt und mit einer 70 µm dicken Polyesterfolie (Rückschicht) abgedeckt. Die
25 offene Klebefläche des so erhaltenen aus Klebefilm und Rückschicht bestehenden Laminats wird auf eine beidseitig mit Silikon beschichteten 100 µm dicke Polyesterfolie (= wiederablösbare Schutzschicht) kaschiert.
- 30 Danach werden Einzelpflaster mit einer Fläche von 8 cm² ausgestanzt.

Tabelle 5 : Zusammensetzung Beispiel 3, gesättigter Mittelblock (Hotmeltpflaster).

Mengenangaben in g

5		Kraton GX	Cariflex TR	Regalrez	Abitol	Irganox	Gesamt
	Beispiel	#1657	#1107	#1094		#1010	
	3, a-e	58,30		79,58	61,20	0,92	200
	4, a-e		58,30	79,58	61,20	0,92	200

10

Tabelle 6 : Zusammensetzung Beispiel 3, gesättigter Mittelblock (Hotmeltpflaster).

Mengenangaben in g

	Beispiel	Kraton GX	Regalrez	Abitol	Irganox	Bupranolol	Gesamt
20		#1657	#1094		#1010		
	3a	29,17	39,83	30,54	0,46	0	100
	3b	28,42	38,80	29,83	0,45	2,50	100
	3c	27,69	37,80	29,07	0,44	5,00	100
	3d	26,23	35,81	27,54	0,41	10,00	100
	3e	23,32	31,81	24,48	0,36	20,00	100

25

Tabelle 7 : Zusammensetzung Beispiel 4, ungesättigter Mittelblock (Hotmeltpflaster).

Mengenangaben in g

30	Beispiel	Cariflex TR	Regalrez	Abitol	Irganox	Bupranolol	Gesamt
		#1107	#1094		#1010		
	4a	29,17	39,83	30,54	0,46	0	100
	4b	28,42	38,80	29,83	0,45	2,50	100
35	4c	27,69	37,80	29,07	0,44	5,00	100
	4d	26,23	35,81	27,54	0,41	10,00	100
	4e	23,32	31,81	24,48	0,36	20,00	100

Dynamisch-mechanische Analyse

Charakterisierung des Mittelblock-Temperaturbereiches

- 5 Die wirkstofffreien bzw. wirkstoffbeladenen Klebmassen wurden mit Hilfe der dynamisch-mechanischen Analyse charakterisiert. Die Wirkstoffbeladung betrug 2,5, 5, 10 und 20% Bupranolol.

- 10 Die Bestimmung des dynamisch-mechanischen Verhaltens im Temperaturbereich des Mittelblock-Glasüberganges erfolgte mit einem Rheometrics RDS 7700. Als Steuergerät wurde ein PC verwendet, der mit der Software RHIOS 3.01 betrieben wurde. Es wurde im Parallel-Platten-Modus gearbeitet. Der Plattendurchmesser betrug 8 mm. Die Frequenz der sinusförmigen
- 15 Anregung betrug 1 Hz bzw. 6.28 rad/s. Der erfasste Temperaturbereich lag zwischen - 10 und 35°C. Die Temperatur wurde in Schritten von 4° C erniedrigt. Ausgangstemperatur war 35°C. Die Temperatursenkzeit der Probe betrug 120 s. Der Tangens delta (Dämpfung), das Maximum des Tangens delta und die
- 20 Temperatur des Maximums, der Verlust- und Schubmodul wurden bestimmt.

- 25 Tabelle 8 : Temperatur beim Maximum des Tangens delta bei wirkstofffreien und wirkstoffbeladenen Klebmassen für die Beispiele 3 und 4.

Beispiel	Polymer	Polystyrol (%)	Bupranolol (%)	Maximum Tangens delta ^a (°C)
30	3a	Kraton GX 14 1657	0	7,8
	3b		2,5	8,2
	3c		5	7,3
	3d		10	7,6
	3e		20	7,5
35	4a	Cariflex TR 15 1107	0	7,4
	4b		2,5	8,0
	4c		5	7,3
	4d		10	7,0
	4e		20	5,1

^a Messfrequenz 1Hz.

Die Temperatur, bei der der Tangens delta ein Maximum erreicht wurde für Cariflex TR 1107 und Kraton GX 1657 bestimmt. Die
5 Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Charakterisierung des Endblock-Temperaturbereiches

10 Die wirkstofffreien bzw. wirkstoffbeladenen Klebmassen wurden mit Hilfe der dynamisch-mechanischen Analyse charakterisiert. Die Wirkstoffbeladung betrug 2,5, 5, 10 und 20% Bupranolol. Die Bestimmung des dynamisch-mechanischen Verhaltens im
15 Temperaturbereich der Anwendungstemperatur (32°C) und des Polystyrol-Glasüberganges, erfolgte mit einem Rheometrics RDS 7700. Als Steuergerät wurde ein PC verwendet, der mit der Software RHIOS 3.01 betrieben wurde. Es wurde im Parallel-
20 Platten-Modus gearbeitet. Der Plattendurchmesser betrug 25 mm. Die Frequenz der sinusförmigen Anregung betrug 1 Hz bzw. 6.28 rad/s. Der erfasste Temperaturbereich lag zwischen 25 und 130 °C. Die Temperatur wurde in Schritten von 6° C erhöht. Ausgangstemperatur war 25°C. Die Temperaturnausgleichszeit der Probe betrug 90 s. Der Tangens delta (Dämpfung), der Verlust- und Schubmodul wurden bestimmt.

Tabelle 9 : Temperatur, bei der das Schubmodul (G') unter einen Wert 10000 Pa abfällt. Messwerte für die Beispiele 3 und 4.

	Beispiel	Polymer	Polystyrol- anteil Gew.-%	Bupranolol Gew.-%	Temperatur (°C) $G' < 10000$ Pa
5					
	3a	Kraton GX	14	0	82
	3b	1657		2,5	77
	3c			5	74
10	3d			10	71
	3e			20	62
	4a	Cariflex TR 15		0	63
	4b	1107		2,5	62
	4c			5	58
	4d			10	56
15	4e			20	32

Der Vergleich der in der Tabelle 9 aufgeführten Messwerte zeigt, dass die Temperatur, bei der das Schubmodul unter 10 000 Pa absinkt, bei vergleichbaren Polystyrolgehalten mit steigender Wirkstoffbeladung unterschiedlich stark abfällt. Im Bereich von 10 000 Pa geht das Klebesystem in den Zustand einer Schmelze über. Der Abstand zwischen der Anwendungstemperatur und der Temperatur dieses Ueberganges gibt einen Anhaltspunkt für die Eignung der Klebmasse als Haftklebstoff. Der Wert des wirkstofffreien Cariflex TR 1107 liegt im Bereich des mit 20% Gew.-% Bupranolol beladenen Kraton GX 1657.

Während der Temperaturabfall für GX 1657 mit gesättigtem Mittelblock bei steigender Wirkstoffbeladung annähernd linear abfällt, ist bei TR 1107 mit mehr als 10 Gew.-% Bupranolol überraschenderweise ein starker Abfall zu beobachten. Der Temperaturabfall ist für das auf TR 1107 basierende Klebersystem mit 20% Gew.-% Bupranolol so weitgehend, dass im Bereich der Anwendungstemperatur keine für ein Haftklebesystem notwendige Kohäsivität mehr vorhanden ist. Die Kohäsivität ist

dabei soweit erniedrigt, dass das Klebersystem sich einerseits von der Trägerschicht ablöst und andererseits eine Ablösung des Klebesystem von der Haut zum Verbleiben von massiven Rückständen der Klebmasse auf der Haut führt.

5

Tabelle 10 : Schubmodule (G') von Klebmassen auf Basis von GX 1657 bei Hauttemperatur (32°C). Die Bestimmung erfolgte im Parallel-Platten-Modus. Der Plattendurchmesser betrug 25 mm.

10

Beispiel	Polymer	Polystyrol Gew.-%	Bupranolol Gew.-%	Schubmodul bei 32°C (Pa)
15	3a	Kraton GX 14	0	1,14 E5
	3b	1657	2,5	9,53 E4
	3c		5	1,02 E5
	3d		10	8,34 E4
	3e		20	5,32 E4
20	4a	Cariflex TR 15	0	3,07 E4
	4b	1107	2,5	3,08 E4
	4c		5	2,29 E4
	4d		10	2,46 E4
	4e		20	9,30 E3

25 In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der dynamisch-mechanischen Charakterisierung für den Schubmodul bei Hauttemperatur (32°C) dargestellt. Unter Berücksichtigung der Literatur (Satas, D. (Ed.), Handbook of pressure-sensitive adhesive technology, Van Nostrand Reinhold, New York, S. 158 ff, 1989) sind gute

30 Klebeleistungen zu erwarten, wenn der Schubmodul (G') bei der Anwendungstemperatur zwischen 50 000 und 200 000 Pa liegt. In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der dynamisch-mechanischen Charakterisierung aufgeführt. Während die Messwerte zeigen, dass die Rezeptur auf der Basis von Kraton GX 1657 im Bereich

35 dieser Grenzen liegt, liegen die Messwerte für die Rezeptur auf der Basis von TR 1107 deutlich unter dem Wert von 50 000 Pa. Bei einem Beladungsgrad von 20% Bupranolol lassen sich mit

mit Kraton GX 1657 nach dem ausgewählten Rezepturbeispiel Trägersysteme herstellen, die den Anforderungen an die viskoelastischen Eigenschaften eines Wirkstoffpflasters gerecht werden. Bei Trägersystemen auf der Basis von Cariflex TR 1107 lassen sich für keines der aufgeführten Rezepturbeispiele viskoelastische Eigenschaften im Bereich der Anwendungstemperatur feststellen, die den Anforderungen an ein haftklebendes Reservoir gerecht werden.

Beispiele 5a, b und 6a, b
Herstellung der Klebmassen

Beispiele 5a, b

Kraton G 1657 (SEBS-Dreiblockcopolymer) oder Cariflex TR 1107 (SIS-Dreiblockcopolymer), Regalrez 1094 (aliphatisches Kohlenwasserstoffharz), Abitol (Tackifier) werden in einem Laborkneteter bei 160°C in der angegebenen Menge (s. Tab. 11) aufgeschmolzen und bis zur Homogenität gemischt (Dauer ca 60 Minuten). Dieser Vorgang findet ohne Luftzutritt statt, eine Schutzgasatmosphäre wird nicht eingesetzt. Der klaren Schmelze wird Bupranolol zugesetzt. Anschliessend wird unter grossflächigem Luftzutritt weiter gemischt bzw. geknetet. Nach 120, 180, 240, 300 und 360 min werden Proben von ca 10 g aus dem Knettrog zur Molekulargewichtsbestimmung entnommen.

Tabelle 11 : Zusammensetzung Beispiel 5a und b.
Mengenangaben in g

Beispiel	Cariflex TR #1107	Kraton GX #1657	Regalrez #1094	Abitol	Bupranolol
5a	112,50		75,00	50,00	12,50
5b		112,50	75,00	50,00	12,50

Beispiele 6a, b

Kraton G 1657 (SEBS-Dreiblockcopolymer) oder Cariflex TR 1107
 5 (SIS-Dreiblockcopolymer), Regalrez 1094 (aliphatisches
 Kohlenwasserstoffharz), Abitol (Tackifier) und Irganox 1010
 (Antioxidans) werden in einem Laborkneteter bei 160°C, unter
 Argon, in der angegebenen Menge (s. Tab. 12) aufgeschmolzen und
 bis zur Homogenität gemischt (Dauer ca 60 Minuten). Der klaren
 10 Schmelze wird Bupranolol zugesetzt. Anschliessend wird unter
 Luftabschluss und Argon-Atmosphäre weitergeknetet. Nach 120,
 180, 240, 300 und 360 min werden Proben von ca 10 g aus dem
 Knettrog entnommen. Das Molekulargewicht der Proben wird mit
 GPC ermittelt.

15

Tabelle 12 : Zusammensetzung Beispiel 6a und b.
 Mengenangaben in g

20	Beispiel	Cariflex TR #1107	Kraton GX #1657	Regalrez #1094	Irganox #1010	Abitol	Bupranolol
	6a	112,50		75,00	1,25	50,00	12,50
	6b		112,50	75,00	1,25	50,00	12,50

25

Molekulargewichtsbestimmung

30 Die Molekulargewichtsbestimmungen erfolgten mittels
 Gelpermeationschromatographie. Die verwendete Anlage bestand aus
 einer Lichrograph L-6000 HPLC-Pumpe (Merck, D-Darmstadt), einem
 Säulenthermostat T-6300 (Merck), einem ERC-7512 Brechungsindex-
 Detektor (Erma, J-Tokyo) und einem D-2520 GPC Integrator
 35 (Merck). Es wurde eine Polymer Laboratories (UK-Shropshire) PL-
 Gel 5µ Mix Säule verwendet. Die Säule war 300 mm lang, der
 innere Durchmesser betrug 7,5 mm; die Partikelgrösse der

Säulenfüllung betrug 5 μm . Die Säuleneichung erfolgte mit Polystyrol, dazu wurde ein Polymer Laboratories Mole Standard: Polystyrene-medium molecular weight calibration kit verwendet. Als Laufmittel diente Tetrahydrofuran. Die Säulentemperatur
 5 betrug 35°C, der Druck 25 bar; die Fliessgeschwindigkeit des Laufmittels war auf 1 ml/min eingestellt.

Die Proben wurden in Tetrahydrofuran gelöst und mit einer entsprechenden Menge Toluol versetzt.

10

Tabelle 13 : Beispiel 5 a. Zahlenmittlere, gewichtsmittlere und z-mittlere Molmasse und Polydispersität von Klebmassen auf der Basis von Cariflex TR 1107 (*SIS-Dreiblockcopolymer*), die zwischen 120 und 360 min im Laborkneter wärmebehandelt wurden.
 15 Die Klebmasse wurde nicht mit Irganox oder Argon stabilisiert.

	Probennahme M_n		M_w	M_z	M_w/M_n
20	unbehandelt	159048	197247	239912	1,240
	120 min	61806	114799	176420	1,857
25	180 min	46679	84497	133398	1,810
	240 min	39377	69338	109044	1,760
	300 min	32701	56307	88183	1,721
30	360 min	28134	46600	71924	1,656

35

Tabelle 14 : Beispiel 5 b. Zahlenmittlere, gewichtsmittlere und z-mittlere Molmasse und Polydispersität von Klebmassen auf der Basis von Kraton GX 1657 (*SEBS-Dreiblockcopolymer*), die zwischen 120 und 360 min im Laborkneteter wärmebehandelt wurden. Die Klebmasse wurde nicht mit Irganox oder Argon stabilisiert.

10	Probennahme M_n		M_w	M_z	M_w/M_n	
	unbehandelt		98396	121378	142518	1,233
	120 min	93791	117405	144724		1,251
15	180 min	96591	119772	141034		1,239
	240 min	97425	121307	142906		1,245
20	300 min	95941	119673	141184		1,247
	360 min	94705	118409	139956		1,250

5 Tabelle 15 : Beispiel 6a. Zahlenmittlere, gewichtsmittlere und
z-mittlere Molmasse und Polydispersität von Klebmassen auf der
Basis von GX 1657, die zwischen 120 und 360 min im Laborkneteter
wärmebehandelt wurden. Die Klebmasse wurde mit Irganox und
Argon stabilisiert.

10

	Probennahme	M_n	M_w	M_z	M_w/M_n
	120 min	93080	163146	223606	1,752
15	180 min	91739	162362	223376	1,769
	240 min	92601	165590	230121	1,788
	300 min	90402	161962	227359	1,791
20	360 min	90922	163664	228981	1,800

25

5 Tabelle 16 : Beispiel 6b. Zahlenmittlere, gewichtsmittlere und z-mittlere Molmasse und Polydispersität von Klebmassen auf der Basis von GX 1657, die zwischen 120 und 360 min im Laborkneter wärmebehandelt wurden. Die Klebmasse wurde mit Irganox und Argon stabilisiert.

10	Probennahme	M_n	M_w	M_z	M_w/M_n
	120 min	93952	116246	136825	1,237
	180 min	93569	115310	135493	1,232
15	240 min	94924	116940	137383	1,231
	300 min	94536	117397	139381	1,241
20	360 min	93866	116185	137083	1,237

25

In Tabelle 13 und 14 sind die Veränderungen der Molmassenverteilung mit entsprechenden Parametern für die Beispiele 5a und 5b dargestellt. Bei der auf Cariflex TR 1107 basierenden, unstabilisierten Klebmasse kommt es zu einem erheblichen Polymerabbau während der Wärmebehandlung, der durch die Verschiebung der Molmassenverteilung zu kleineren Molekulargewichten gekennzeichnet ist. Bei der unstabilisierten Klebmasse auf der Basis von GX 1657 ist die Veränderung erheblich kleiner. Vergleicht man die stabilisierten Beispiele 6a und 6b (Tab. 15 und 16) miteinander, fällt auf, dass auch hier die Klebmasse auf der Basis von GX 1657 erheblich geringere Veränderungen erfährt. Überraschenderweise ist auch

35

die stabilisierte Rezeptur, Beispiel 6a, wesentlich anfälliger für einen Polymerabbau, insbesondere, wenn man die Molmassenverteilungen der unbehandelten Polymere zum Vergleich heranzieht.

5

Rezepturen auf der Basis von Polymeren, die einen gesättigten Mittelblock enthalten, zeigen eine höhere Stabilität während der Verarbeitung im Hotmelt-Verfahren. Die Menge an notwendigen Stabilisatoren kann gegenüber den Vergleichspolymeren mit ungesättigtem Mittelblock weitgehend reduziert werden. Da auch Stabilisatoren und deren Derivate als potentiell hautreizend angesehen werden müssen, ergeben sich diesbezüglich Vorteile für die erfindungsgemäße Zusammensetzung des Haftschnelzklebers.

15

20

Beispiel 7

Nikotinpflaster

- 5 1039,5 g Kraton G 1657 (SEBS-Dreiblockcopolymer) und 16,5 g Irganox 1010 werden in einem Knetter auf 170°C aufgeheizt (Dauer ca 45 Minuten). Anschließend werden nacheinander portionsweise 1419 g Regalrez 1094 (aliphatisches Kohlenwasserstoffharz) und 561 g Abitol (Hydroabiethylalkohol) bis zur Homogenität zuge-
- 10 mischt (Dauer ca 240 Minuten). In der klaren Schmelze werden unter Inertgas bei 150°C 299,5 g Nikotin durch tropfenweise Zugabe gelöst (Dauer ca 30 Minuten). Die erhaltene, 150°C heiße nikotinhaltige Haftschnmelzklebmasse wird kontinuierlich durch eine Schlitzdüse gepreßt und mit einer Geschwindigkeit von
- 15 5 m/min in einer Dicke von ca 150 µm auf eine gekühlte, silikonisierte Polyesterfolie (Schutzschicht) aufgebracht. Auf die offenliegende Haftklebefläche wird unter Kühlung eine 15 µm dicke Polyesterfolie (Rückschicht) laminiert.
- 20 Aus dem erhaltenen Laminat werden 16 cm² große Einzelpflaster ausgestanzt.

Vergleichsbeispiel 7'

25 Placebopflaster

Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 5, jedoch ohne Zusatz von Nikotin.

30 Dynamisch-mechanische Analyse

Bestimmung des Elastizitätsmoduls

- Das elastische Modul G' der gemäß Beispiel 7 und 7' hergestellten Nikotin- und Placebopflaster wurde mit Hilfe des
- 35 DMTA Gerätes, Modell Eplexor (Fa. Gabo) in Abhängigkeit von der Temperatur bestimmt. Die Messung erfolgte im Schermodus an

14*14 mm großen Proben, bestehend aus Klebefilm und
Rückschicht, entsprechend DIN 53513 mit einer Frequenz von 10
Hz. Der erfaßte Temperaturbereich lag zwischen - 50 und 80°C,
wobei die Temperatur ausgehend von - 50°C in Schritten von 1°C
5 erhöht wurde. Nach Temperaturengleich der Probe wurde jeweils
das zugehörige Schubmodul G' bestimmt.

Das so bestimmte Modul G' lag bei 32°C, d.h. im Hauttemperatur-
bereich, sowohl beim wirkstoffhaltigen als auch wirkstofffreien
10 Pflaster einheitlich bei 1,1 E5 Pa. Danach hatte sich diese für
die Beurteilung der Klebeeigenschaften des Pflasters wichtige
Kenngröße trotz einer relativ hohen (ca 8 %-igen) Beladung des
Haftschmelzklebers mit Nikotin nicht geändert.

Vergleichsbeispiel 8
Nikotinpflaster

Herstellung aus der Lösung

5

Eine nikotinhaltige Haftklebermasse bestehend aus

170 g Nikotin

10

350 g Cariflex TR 1107

(Polystyrol-polyisopren-polystyrol-Dreiblockcopolymer)

350 g Hercurez C

(aliphatisches Kohlenwasserstoffharz)

15

280 g Abitol

(Hydroabiethylalkohol)

450 g Elcema P050

20

(Zellulose zur Bindung von Nikotin)

1.050 g Spezialbenzin 80-110 als Lösungsmittel

25

wird so auf eine ca 100 µm dicke, silikonisierte Schutzfolie aufgetragen, daß nach Entfernen des Lösungsmittels eine Haftkleberschicht von ca. 77,75 g/m² resultiert. Zwei dieser Kleberschichten werden bei gleichzeitigem Austausch einer der Schutzschichten gegen eine 20 µm dicke Polyesterfolie aufeinanderkaschiert, so daß ein Nikotinpflaster mit einem Klebefilm von

30

ca. 155,5 g/m² erhalten wird.

Aus dem erhaltenen Laminat werden 16 cm² große Einzelpflaster ausgestanzt.

35

Wirkstofffreisetzung

- 5 Die Messung der Nikotinfreisetzung von Beispiel 7 und Vergleichs-beispiel 8 wird nach der USP XXII Paddle-over-Disk-Methode in Wasser bei 32°C durchgeführt. Die pro 16 cm² nach 1, 2 und 3 Std. freigesetzten Mengen an Nikotin werden flüssigkeitschromatographisch bestimmt. Das Ergebnis der
- 10 Untersuchung ist in Tabelle 17 aufgeführt. Wie die Meßwerte zeigen, ist die Freisetzung des leicht flüchtigen Nikotins aus dem erfindungsgemäßen Reservoir deutlich stärker retardiert als bei dem Vergleichsbeispiel.

Tabelle 17: Nikotinfreisetzung

5	Testpräparat	Mittlere Freisetzung in mg/16 cm ² nach		
		1 h	2 h	3 h
	Beispiel 7 (n = 3)	3,4	4,8	5,8
10	Vergleichsbeispiel 8 (n = 6)	9,2	12,7	15,8

15

20

Patentansprüche

1. Wirkstoffpflaster für die kontrollierte Abgabe von Wirk-
5 stoffen an die Haut, das aus einer Rückschicht und einem
damit verbundenen, wasserunlöslichen Klebefilm aus einem
Haftschmelzkleber und einer den Klebefilm abdeckenden,
wieder ablösbaren Schicht besteht, dadurch gekennzeichnet,
daß der Haftschmelzkleber ein Dreiblockcopolymer aus Poly-
10 styrol-block-copoly(ethylen-butylen)-block-poly-styrol
(SEBS) in einer Konzentration von 10 bis 80 Gew.-% und
einen bei der Verarbeitungstemperatur des Haftschmelzkle-
bers flüssigen, niedrigschmelzenden und/oder flüchtigen
Wirkstoff in einer Konzentration von 2,5 bis 25 Gew.-%
15 enthält.
2. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß es bevorzugt das Dreiblockcopolymer (SEBS) in einer
Konzentration von 20 bis 40 Gew.-% enthält.
20
3. Wirkstoffpflaster nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekenn-
zeichnet, daß der Styrolgehalt des SEBS-Dreiblockcopolyme-
ren 10 bis 50 Gew.-% beträgt.
- 25 4. Wirkstoffpflaster nach Ansprüchen 1-3, dadurch gekenn-
zeichnet, daß der Styrolgehalt des SEBS-Dreiblockcopo-
lymeren bevorzugt 10 bis 30 Gew.-% beträgt.
- 30 5. Wirkstoffpflaster nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch
gekennzeichnet, daß der Haftschmelzkleber ein Drei-
blockcopolymer aus Polystyrol-block-copoly(ethylen-
butylen)-block-poly-styrol (SEBS) in einer Konzentration
von 10 bis 80 Gew.-% ist, zwischen 20 und 90 Gew.-%
Klebrigmacher (Tackifier) und gegebenenfalls 0,1 bis
35 1 Gew.-% Alterungsschutzmittel enthält.

- 5 6. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschnelzkleber bevorzugt 40 bis 70 Gew.-% Klebrigmacher (Tackifier) und gegebenenfalls 0,1 bis 1 Gew.-% Alterungsschutzmittel enthält.
- 10 7. Wirkstoffpflaster nach Ansprüchen 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschnelzkleber als Tackifier aliphatische und/oder aromatische Kohlenwasserstoffharze enthält, die mit den Endblöcken und/oder dem Mittelblock des SEBS-Dreiblock-polymeren kompatibel sind.
- 15 8. Wirkstoffpflaster nach Ansprüchen 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschnelzkleber als Tackifier Hydroabiethylalkohol enthält.
- 20 9. Wirkstoffpflaster nach Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff Nikotin enthält.
- 25 10. Wirkstoffpflaster nach Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff ein β -Rezeptorenblocker enthält.
- 30 11. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestandteile des Haftschnelzklebers vor Zugabe des Wirkstoffes unter Erwärmen auf 100 bis 200°C in einer Inertgasatmosphäre bis zum Erhalt einer homogenen Schmelze gemischt werden und der Wirkstoff anschließend unter Inertgas in der Haftkleberschmelze bei einer Verarbeitungstemperatur von 100 bis 200°C aufgelöst wird.

12. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestandteile des Haftschnelzklebers vor Zugabe des Wirkstoffes unter Erwärmen auf bevorzugt 110 bis 170°C in einer Inertgasatmosphäre bis zum Erhalt einer homogenen Schmelze gemischt werden und der Wirkstoff anschließend unter Inertgas in der Haftkleberschnelze bei einer Verarbeitungstemperatur von bevorzugt 110 bis 130°C aufgelöst wird.
13. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach Ansprüchen 1-12, dadurch gekennzeichnet, daß die homogene wirkstoffhaltige Haftschnelzklebmasse auf die wieder ablösbare Schutzschicht oder eine antiadhäsive Grundlage durch Extrusion, Gießen, Walzenauftrag, Rakelauftrag, Aufsprühen oder ein Druckverfahren aufgebracht wird und mit der Rückschicht abgedeckt wird.
14. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach Ansprüchen 1-13, dadurch gekennzeichnet, daß die homogene wirkstoffhaltige Haftschnelzklebmasse auf die Rückschicht durch Extrusion, Gießen, Walzenauftrag, Rakelauftrag, Aufsprühen oder ein Druckverfahren aufgebracht wird und mit der wieder ablösbaren Schutzschicht abgedeckt wird.
15. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach Ansprüchen 1-14, dadurch gekennzeichnet, daß die Vereinzelung der Wirkstoffpflaster durch Schneiden und/oder Formatstanzen erfolgt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 93/00638

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 186 019 (SCHWARZ GMBH) 2 July 1986 see page 2, line 30 - page 3, line 21 see page 16 - page 17; example 7 & US,A,4 668 232 cited in the application ----	1-15
Y	EP,A,0 439 180 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG) 31 July 1991 see the whole document ----	1-8, 10-15
Y	EP,A,0 305 757 (LOHMANN GMBH & CO KG) 8 March 1989 see the whole document & DE,A,37 43 947 cited in the application -----	9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 1993

Date of mailing of the international search report

30 11. 93

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

BENZ, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/DE 93/00638

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-3743947		AU-B- 636835	13-05-93
		AU-A- 2250688	31-03-89
		AU-B- 636836	13-05-93
		AU-A- 2253188	31-03-89
		DE-A, C 3743945	09-03-89
		DE-A, C 3743946	09-03-89
		DE-A- 3876898	04-02-93
		WO-A- 8901787	09-03-89
		WO-A- 8901788	09-03-89
		EP-A, B 0305756	08-03-89
		EP-A- 0305758	08-03-89
		JP-T- 2500594	01-03-90
		JP-T- 2500595	01-03-90
		US-A- 5126144	30-06-92

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 93/00638

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0186019	02-07-86	AU-B- 576650 AU-A- 5146185 CA-A- 1255592 JP-A- 61155321 US-A- 4668232	01-09-88 17-07-86 13-06-89 15-07-86 26-05-87
US-A-4668232	26-05-87	AU-B- 576650 AU-A- 5146185 CA-A- 1255592 EP-A, B 0186019 JP-A- 61155321	01-09-88 17-07-86 13-06-89 02-07-86 15-07-86
EP-A-0439180	31-07-91	DE-A- 4002281 AU-B- 624546 AU-A- 6940191 JP-A- 5194202	01-08-91 11-06-92 01-08-91 03-08-93
EP-A-0305757	08-03-89	DE-A, C 3743947 AU-A- 2139688 AU-B- 636835 AU-A- 2250688 AU-B- 636836 AU-A- 2253188 DE-A, C 3743945 DE-A, C 3743946 DE-A- 3876898 WO-A- 8901787 WO-A- 8901788 WO-A- 8901789 EP-A, B 0305756 EP-A- 0305758 JP-T- 2500594 JP-T- 2500569 JP-T- 2500595 US-A- 5126144	09-03-89 31-03-89 13-05-93 31-03-89 13-05-93 31-03-89 09-03-89 09-03-89 04-02-93 09-03-89 09-03-89 09-03-89 08-03-89 08-03-89 01-03-90 01-03-90 01-03-90 30-06-92
DE-A-3743947	09-03-89	AU-A- 2139688 WO-A- 8901789 EP-A- 0305757 JP-T- 2500569	31-03-89 09-03-89 08-03-89 01-03-90

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 93/00638

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 5 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 186 019 (SCHWARZ GMBH) 2. Juli 1986 siehe Seite 2, Zeile 30 - Seite 3, Zeile 21 siehe Seite 16 - Seite 17; Beispiel 7 & US,A,4 668 232 in der Anmeldung erwähnt ----	1-15
Y	EP,A,0 439 180 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG) 31. Juli 1991 siehe das ganze Dokument -----	1-8, 10-15
Y	EP,A,0 305 757 (LOHMANN GMBH & CO KG) 8. März 1989 siehe das ganze Dokument & DE,A,37 43 947 in der Anmeldung erwähnt -----	9

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. November 1993

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30. 11. 93

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

BENZ, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 93/00638

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0186019	02-07-86	AU-B- 576650	01-09-88
		AU-A- 5146185	17-07-86
		CA-A- 1255592	13-06-89
		JP-A- 61155321	15-07-86
		US-A- 4668232	26-05-87
US-A-4668232	26-05-87	AU-B- 576650	01-09-88
		AU-A- 5146185	17-07-86
		CA-A- 1255592	13-06-89
		EP-A,B 0186019	02-07-86
		JP-A- 61155321	15-07-86
EP-A-0439180	31-07-91	DE-A- 4002281	01-08-91
		AU-B- 624546	11-06-92
		AU-A- 6940191	01-08-91
		JP-A- 5194202	03-08-93
EP-A-0305757	08-03-89	DE-A,C 3743947	09-03-89
		AU-A- 2139688	31-03-89
		AU-B- 636835	13-05-93
		AU-A- 2250688	31-03-89
		AU-B- 636836	13-05-93
		AU-A- 2253188	31-03-89
		DE-A,C 3743945	09-03-89
		DE-A,C 3743946	09-03-89
		DE-A- 3876898	04-02-93
		WO-A- 8901787	09-03-89
		WO-A- 8901788	09-03-89
		WO-A- 8901789	09-03-89
		EP-A,B 0305756	08-03-89
		EP-A- 0305758	08-03-89
		JP-T- 2500594	01-03-90
		JP-T- 2500569	01-03-90
		JP-T- 2500595	01-03-90
		US-A- 5126144	30-06-92
DE-A-3743947	09-03-89	AU-A- 2139688	31-03-89
		WO-A- 8901789	09-03-89
		EP-A- 0305757	08-03-89
		JP-T- 2500569	01-03-90

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 93/00638

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-3743947	1993-05-13	AU-B- 636835	13-05-93
		AU-A- 2250688	31-03-89
		AU-B- 636836	13-05-93
		AU-A- 2253188	31-03-89
		DE-A, C 3743945	09-03-89
		DE-A, C 3743946	09-03-89
		DE-A- 3876898	04-02-93
		WO-A- 8901787	09-03-89
		WO-A- 8901788	09-03-89
		EP-A, B 0305756	08-03-89
		EP-A- 0305758	08-03-89
		JP-T- 2500594	01-03-90
		JP-T- 2500595	01-03-90
		US-A- 5126144	30-06-92

